

**FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL
UNIVERSITE PARIS V**

ANNEE 1972

THESE

N^o

114

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Françoise ALIBERT

Née le 12 octobre 1946 à PARIS 13e

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**L'HYPERTHEMIE MALIGNE : COMPLICATION REDOUTABLE
DE L'ANESTHESIE GENERALE
REVUE DE LA LITTERATURE
A PROPOS DE 2 OBSERVATIONS**

Président : Monsieur G. VOURC'H, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL
UNIVERSITE PARIS V**

ANNEE 1972

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Françoise ALIBERT

Née le 12 octobre 1946 à PARIS 13e

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

L'HYPERTHEMIE MALIGNE : COMPLICATION REDOUTABLE

DE L'ANESTHESIE GENERALE

REVUE DE LA LITTERATURE

A PROPOS DE 2 OBSERVATIONS

Président : Monsieur G. VOURC'H, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A Monsieur le Professeur G. VOURC'H

Qui a bien voulu nous confier cette thèse
et nous faire l'honneur de la présider.

Nous tenons à le remercier pour
l'enseignement de l'anesthésie-réanimation
qu'il nous a donné, et qui restera
toujours pour nous un modèle.

A Monsieur le Professeur C. VANDER

Qui a bien voulu nous confier cette thèse
et nous faire l'honneur de la présider.

Nous tenons à le remercier pour
l'enseignement de l'analyse-détermination
qu'il nous a donné, et qui restera
toujours pour nous un modèle.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547106_0015

A la mémoire de mon Père

qui a été et qui restera pour moi, et
ceux qui l'ont connu, un exemple dans
la vie.

A ma Mère

en gage de mon affection.

A la mémoire de Monsieur le Professeur Georges RIEUNAU et à
Madame J. RIEUNAU,

qui m'ont encouragé par leur exemple.

Aux Docteurs

Docteur FREDET

Docteur HARISMENDY

Que nous remercions de nous avoir
aimablement communiqué leur observation
personnelle.

Aux Docteurs

Docteur POYART

Docteur M. DENTAN

Que nous remercions de leur aide et
collaboration.

I N T R O D U C T I O N

Décrit pour la première fois en 1922 par Guedel, l'hyperthermie maligne est une complication exceptionnelle mais dramatique de l'anesthésie générale.

La fréquence de cette affection semblant s'accroître au cours de ces dernières années, ce syndrome doit être bien connu des Anesthésistes.

Dans un tableau récapitulatif, nous avons regroupé les cas rapportés dans la littérature.

Nous avons, ensuite, décrit le tableau clinique et biologique de ce syndrome, et exposé les hypothèses pathogéniques qui sont actuellement avancées.

Enfin, nous avons essayé de faire le point de la thérapeutique actuelle de ce syndrome, qui reste encore grevé d'une lourde mortalité.

OBSERVATION I

Une enfant de sexe féminin, âgée de 10 ans est hospitalisée en urgence pour syndrome douloureux de la fosse iliaque droite, évoluant depuis plusieurs jours, avec vomissements.

Il n'existe pas d'antécédents particuliers. L'examen pré-opératoire est normal :

- poids : 20 kg
- température : 37° 5
- TA 9,5/7 - pouls : 100/mm
- urines : sucre = 0
acétone = 0
albumine = 0

On décide d'intuber l'enfant, la vacuité gastrique n'étant pas certaine. La prémédication = 1/4 mg Atropine.

- l'induction :
- thiopental à 25 % 12,5 cg
- tentative d'intubation endotrachéale sous succinylcholine 20 mg.

Après l'injection de succinylcholine on constate une hypertonie des masseters et devant cet état réfractaire, par prudence, on intube sans refaire de succinylcholine, assez difficilement d'ailleurs avec 20 mg de gallamine.

La respiration réapparaît, mais assez faible et on décide de ventiler la malade à la main à l'aide de la valve de Digby Leigh. On coupe alors l'halothane qui avait été mis lors de la reprise de la respiration.

On constate ensuite que les doigts de la main gauche donnent une impression de "main d'accoucheur" et on fait une ampoule de gluconate de calcium.

L'intervention : appendicectomie , adénolymphite.

On constate très vite, environ 10 mn, que la malade a chaud et transpire.

Le chirurgien signale une certaine tension musculaire. A part un bref épisode de cyanose rien d'autre ne se produit : pouls à 110, 120 - TA à 8-9 de maxima.

En fin d'intervention, la température rectale est à 39° 5 et on s'aperçoit que la malade est en opisthotonos.

Le diagnostic d'hyperthermie maligne est alors posé.

On n'enregistre pas de reprise de conscience alors que la malade est sous oxygène pur.

On entre alors dans la période de réfrigération et de réanimation cardio-respiratoire. La situation se dégrade très vite.

La réfrigération est opérée grâce à des alèzes trempées dans de l'eau glacée. La température montera malgré tout en 1 h 35 mn de 37° 5 au-delà de 42°.

La malade est ventilée sous appareil logic 01 en oxygène pur.

La réanimation cardio-vasculaire :

- hémissuccinate d'hydrocortisone 300 mg
- heptamyl 2 ampoules
- rhéomacrodex 250 ml
- mannitol 10 % 100 ml
- Alcalinisation par bicarbonate de sodium à 14 pour mille 200 ml, THAM 200 ml

La réanimation cardiaque proprement dite sous monitoring comprendra successivement :

- la lutte contre les extrasystoles ventriculaires : Lidocaïne à 1% , 5 mg amide procaïnique 50 mg
- la lutte contre la tachycardie ventriculaire par cinq chocs électriques externes.
- la lutte contre l'arrêt cardiaque : les pupilles qui avaient toujours été en myosis commencent à se dilater.
- six chocs électriques externes
- Isoprotérénol 0,05 mg, puis rinçure de seringue d'adrénaline en intra-veineux.
- massage cardiaque externe efficace, après réapparition d'un rythme sinusal jusqu'à ce que celui-ci soit persistant.

Après ces soins :

- la température redescend à 36° en 1 h 35 mn
- le rythme cardiaque est sinusal stable à 120/mn, la TA à 8 de maxima.
- les photomoteurs réapparaissent
- un larmolement est observé faisant espérer une reprise de conscience.

Mais un syndrome hémorragique apparaît : on observe trois tâches pétéchiâles sur la paupière supérieure gauche. Un saignement apparaît aux points de ponction. Un suintement est noté au niveau de la plaie opératoire. Les urines recueillies par sonde vésicale sont hématiques. Ce syndrome hémorragique sera observé jusqu'à la fin.

L'hypertonie diminue.

On décide alors le transfert de la malade dans le service de réanimation médicale de Rennes.

Le transport sous monitoring et ventilation artificielle se passe dans des conditions satisfaisantes : pouls, TA, température restant stables, les photomoteurs présents. A noter à un moment un passage en rythme nodal.

A l'arrivée en réanimation la situation se dégrade à nouveau très vite :

- la malade est cyanosée surtout aux extrémités
- l'hypertonie s'accentue
- une mydriase bilatérale apparaît
- la TA est imprenable, à l'ECG on voit une tachycardie ventriculaire, avec de grandes ondes T qui font penser à une hyperkaliémie majeure
- le syndrome hémorragique s'accentue.

Les résultats paracliniques faits à ce moment :

- . temps de coagulation à 50 mm
- . pH artériel 7,24
- . hémocrite 30 %

Une dialyse péritonéale, ramenant un liquide très hémorragique, est tentée du fait de l'acidose et de l'hyperkaliémie.

L'issue fatale est confirmée le matin même.

Observation aimablement communiquée par le Docteur Y. HARISMENDY
Saint-Brieuc.

OBSERVATION II

Il s'agit d'une femme de 46 ans, opérée pour hystérectomie.

Dans les antécédents, on note :

- une anesthésie antérieure pour appendicectomie sans problème
- une tuberculose pulmonaire et laryngée en 1951
- une tuberculose rénale droite en 1957
- une tuberculose laryngée en 1969
- une allergie à l'iode et à la streptomycine

L'intervention est faite le 8 juillet 1970.

La prémédication : 0,50 mg d'atropine, une ampoule d'équanil.

l'induction :

- Théopental 40 cg
- Succinylcholine 100 mg

L'entretien de l'anesthésie est faite avec : Halothane 0,7 %
D-Tubocurarine 27 mg.

Le syndrome est découvert 1 h 15 mn après l'induction, la température est à 41° 5. La rigidité musculaire est découverte 1/2 heure plus tard.

L'arrêt cardiaque se produit 3 h 30 mn après l'induction.

L'isoprotérénol, l'adrénaline, le massage cardiaque externe sont inefficaces.

A l'autopsie on constate :

- des lésions histologiques du cervelet, des petits foyers de dissociation dus à l'oedème au niveau de la glie
- une hémorragie des surrénales
- des phénomènes congestifs diffus

Le dosage sanguin de CPK, chez la soeur de la malade, a montré un taux normal.

Observation aimablement communiquée par le Docteur FREDET
Clinique de la Porte de Choisy.

Auteurs des cas du tableau :

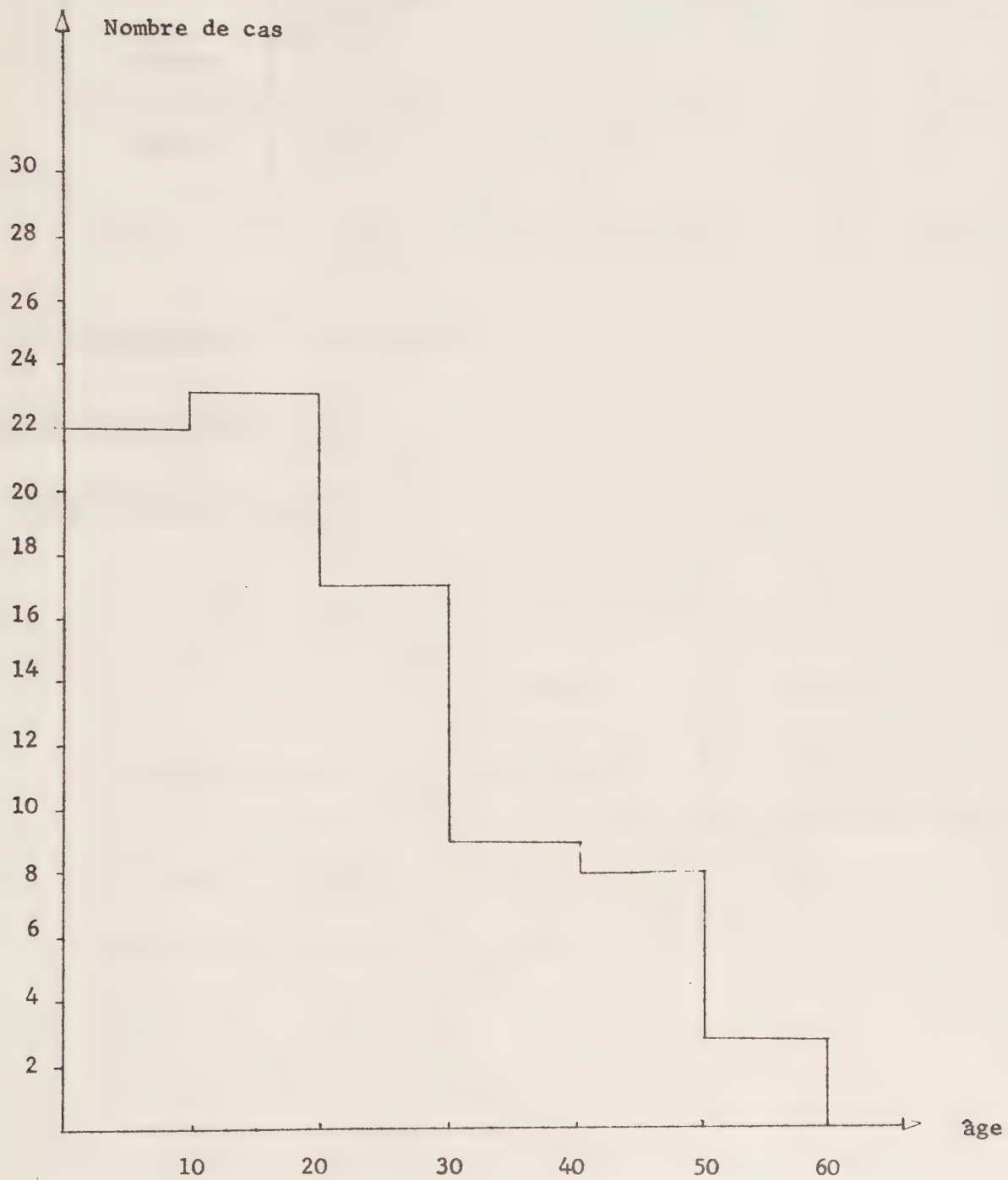
1	-	BROWN B.M.J. 1954
2	-	DENBOROUGH B.J.A. 1962
3	-	SAIDMAN JAMA 1964
4	-	- -
5	-	CULLEN CASJ 1966
6	-	- -
7	-	DAVIES CASJ 1966
8	-	HOGG CASJ 1966
9	-	LAVOIE CASJ 1966
10	-	RELTON CASJ 1966
11	-	- -
12	-	- -
13	-	- -
14	-	- -
15	-	THUT CASJ 1966
16	-	PURKIS CASJ 1967
17	-	STEPHEN JAMA 1967
18	-	WILSON JAMA 1967
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26	-	STEPHEN JAMA 1967
27	-	STEPHEN JAMA 1967
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		

- 35
- 36
- 37
- 38 - CULLEN CASJ 1966
- 39 - PURKIS CASJ 1967
- 40 - CODY Anes. 1968
- 41 - MARSE NYSJ 1968
- 42 - STEPHEN JAMA 1967
- 43 - RUSCIO SCNA 1968
- 44
- 45
- 46 - CAPIZZI An. 1969
- 47 - DAVIES BJA 1969
- 48
- 49 - MURRAY BMJ 1969
- 50 - THOMFORD Sur. 1969
- 51 - GYGI
- 52 - BRITT GORDON CASJ 1969
- 53
- 54
- 55 - GIBSON CASJ 1969
- 56
- 57 - BRAUTIGMAN Anaes. 1969
- 58 - DANIELS Anes. Anal. 1969
- 59 - HAWTHORNE BMJ. 1968
- 60 - -
- 61 - KATZ Anes. Anal. 1970
- 62
- 63 - TOBIAZ Anes. 1970
- 64 - SATNICK
- 65 - DRURY BJA 1970
- 66
- 67 - HERZ Cahiers d'anes. 1970
- 68 - DAVIES BJA 1970
- 69 - KEYI MENSAH BJA 1971

- 70 - ARENS JAMA 1971
- 71 - POLLOCK Anes. 1971
- 72 - WEILLE Arc. Oto. 1969
- 73 - New York J. Med. 1968
- 74 - DENBOROUGH Lancet 1971
- 75 - DAN LA COUR Ac. Anaes. Scand. 1971
- 76 - RESKE NIELSEN Ac. Anaes. Scand. 1971
- 77 - SCHWEIZER Anes. Anal. 1971
- 81 - LARARD BJA 1972

ETUDE STATISTIQUE DU TABLEAU RECAPITULATIF DES CAS DE

LA LITTERATURE



REPARTITION DES SUJETS EN FONCTION DE L'AGE

REPARTITION SELON LES SEXES

	<u>DECES</u>		<u>SURVIE</u>		<u>TOTAL</u>
	nombre	%	nombre	%	
FEMME	20	77	6	23	26
HOMME	35	62,5	21	37,5	56

TAUX DE MORTALITE : 69,5 % des cas

TEMPERATURE MOYENNE : 41° 6

INCIDENCE DE LA RIGIDITE

	<u>SURVIES</u>	<u>DECES</u>
Sujets rigides	16 - 27,5 %	42 - 72,5 %
Sujets non rigides	9 - 45 %	11 - 55 %

INCIDENCE DE LA TEMPERATURE

<u>TEMPERATURE</u>	<u>DECES</u>	<u>SURVIES</u>
< 40	1	8
< 41	2	5
< 42	21	9
< 43	17	4
> 43	13	0

NATURE DES INTERVENTIONS

- Chirurgie de la face, ORL, ophtalmo = 24
- Chirurgie thoraco-abdominale = 24
- Chirurgie orthopédique = 14
- Urgences = 16

SIGNES CLINIQUES

L'hyperthermie maligne, associe plusieurs signes cliniques, dont seule l'augmentation brutale et rapide de la température centrale est retrouvée constamment.

Les autres signes s'associent d'une manière variable à cette hyperthermie, pour compléter le tableau dramatique de cette affection.

Ces divers signes décrits dans cette analyse ne sont pas nécessaires pour l'affirmation du diagnostic.

L'hyperthermie

Elle survient chez des sujets en règle apyrétiques avant l'induction.

Elle est majeure, survenant de 60 à 140 minutes après l'induction.

La température maxima retrouvée dans la littérature est de 44° 4 C.

Elle est presque constamment supérieure à 40° C, sauf chez les sujets où le syndrome reconnu tôt, l'anesthésiste a entrepris un refroidissement dès le début de son ascension.

Britt et Kalow donnent une élévation thermique moyenne de 1°C 5 par heure.

Elle n'est pas accompagnée de frissons.

Les hémocultures pratiquées à plusieurs reprises ont toujours été négatives.

Dans les cas où l'issue est fatale, la chute thermique est souvent notée pour être plus lente que normalement.

La rigidité musculaire

La rigidité musculaire est le second signe clinique majeur de l'hyperthermie maligne.

Ce symptôme n'est pas constant, mais est retrouvé dans 65,5 % des cas portés sur notre tableau.

Il semble qu'il faille différencier deux types de rigidité selon leurs dates d'apparition dans l'évolution du syndrome :

- l'anomalie du tonus musculaire faisant suite à l'injection d'un dépolarisant musculaire. Ce peut être :

- . soit des fasciculations particulièrement intenses
- . soit l'absence totale de fasciculations.

Dans ces cas où la rigidité est présente dès le début, elle attire souvent l'attention de l'anesthésiste du fait de l'existence d'un trismus gênant ou empêchant l'intubation trachéale ; ceci est particulièrement démonstratif dans le cas de cette fillette de 10 ans que nous rapportons.

Dans l'évolution clinique du syndrome cette hypertonie ne fait que s'accroître. Les sujets sont alors retrouvés en opisthotonos et rigidité extrême, membres en extension.

- mais la rigidité peut n'apparaître que secondairement alors que le syndrome a déjà été reconnu par l'élévation thermique.

Un cas particulièrement intéressant est celui de Murray (BMJ 1969) : lors d'une colectomie chez un homme de 20 ans, l'intubation endotrachéale fut pratiquée facilement, le syndrome diagnostiqué au bout de 1h 55 mn du fait de l'hyperthermie et des troubles circulatoires, mais la rigidité ne fut notée que 5h après l'induction.

Dans ces cas le développement de la rigidité se fait de manière beaucoup plus insidieuse que dans les premiers cas.

Un fait important à noter est l'inefficacité totale des curares curarimimétiques : il est illusoire d'employer D-tubocurarine ou gallamine pour réduire cette hypertonie.

Il faut encore préciser que chez les sujets ayant survécus on trouve chez plusieurs d'entre eux la persistance pendant plusieurs jours d'une rigidité musculaire douloureuse.

Enfin, lors d'une issue fatale on note une rigidité cadavérique beaucoup plus importante que d'habitude.

Deux cas dans la littérature présente une particularité à propos de ce syndrome : lors de ces deux interventions un des membres fut mis sous garrot au début de l'anesthésie. Alors que le reste du corps devenait hyper-tonique, on constatait que le membre sous garrot gardait son tonus normal, mais à l'ablation du garrot on voyait apparaître la rigidité au niveau du membre.

Les troubles respiratoires

La polypnée, notée dans plusieurs cas, est souvent un signe précoce. Elle est associée à une cyanose très importante qui régresse partiellement sous oxygène pur. Ceci amène souvent l'anesthésiste à vérifier son circuit anesthésique devant l'importance du phénomène. Si le circuit comporte de la chaux sodée on constate à ce niveau une chaleur excessive.

Il a été également noté plusieurs fois une diminution de la compliance thoracique en relation avec la rigidité musculaire.

Les troubles cardio-vasculaires

La tachycardie est un signe fréquent et précoce. Elle est importante supérieure à 100/mn.

Par la suite, dans l'évolution du syndrome plusieurs troubles du rythme peuvent être vus :

- tachyarythmie
- bloc de branche et bloc auriculo-ventriculaire
- bradycardie, précédant en règle l'arrêt cardiaque
- fibrillation ventriculaire

Le collapsus cardio-vasculaire fait suite à l'aggravation des autres signes cliniques. Il est en règle du à une hypovolémie.

Les troubles urinaires

Les anuries, par hémoglobinuries ou myoglobinuries ont été observées quand le syndrome a pu évolué pendant plusieurs heures.

Les syndromes hémorragiques

Plusieurs auteurs ont noté l'apparition secondaire de coagulation intravasculaire disséminée. Ces troubles ont amené plusieurs fois à réintervenir chez ces malades.

Les convulsions

Elles sont exceptionnelles cliniquement.

Deux cas sont rapportés dans le tableau récapitulatif.

Au total le syndrome sera suspecté :

- devant toute anomalie du tonus musculaire
- toute augmentation de la chaleur cutanée
- tout trouble respiratoire du à une hyperproduction de CO₂
- toute tachycardie inexpliquée

L'arrêt immédiat de l'anesthésie s'impose alors, ainsi que le début d'un traitement actif et intense.

Signes biologiques

Le syndrome d'hyperthermie maligne, avec ou sans hypertonie, s'accompagne de graves désordres biologiques qui ne sont que le reflet des perturbations primitives du métabolisme musculaire.

Ce syndrome est caractérisé par une acidose mixte, à prédominance métabolique et une hyperkaliémie.

Ces deux signes, retrouvés constamment, peuvent également s'accompagner de troubles du calcium et du phosphore, de troubles de la coagulation, de myoglobinurie ou d'hémoglobinurie.

Dosages fait sur les porcs Landraces

Ces expériences faites par Berman et Harrison (Nature 1970), ont permis de pratiquer des dosages précis qui ne sont pas troublés par les différentes thérapeutiques.

Le tableau suivant montre les variations sanguines observées après induction du syndrome par l'halothane chez ces porcs :

Temps (minutes)	- 3	+ 3	+ 8	+ 21	+ 31	+ 80
Température (°C)	38°4	38°6	39°	42°	43°	44°1
Na (mEq/L)	142	142	154	151	154	155
K (mEq/L)	4,5	4,5	5,4	8,2	8,4	11,4
Glucose (mg/100 ml)	68	68	78	112	125	150
Ca (mg/100 ml)	11,1	10,3	11,7	13,5	12,9	10,5
P (mg/100 ml)	9,44	9,1	14,5	25,8	29,3	31,7
Lactate (mEq/L)	1,43	1,70	7	19,9	20,9	18
pH	7,36	7,07	6,92	6,60	6,60	6,82
Pa O ₂ (mmHg)	350	340	265	200	215	78
Pa CO ₂ (mmHg)	49	68	119	268	168	153
Bases excess (mEq/L)	- 1,5	- 3,2	- 7,2	- 21	- 22	- 22

Chez l'hommea) l'acidose

Elle est majeure, métabolique et respiratoire Saidman (JAMA 1964) donne les dosages suivants chez son malade :

Bicarbonate perfusé	T°	pH	PaCO ₂	PaO ₂	Base déficit
44,6 mEq	42° 5	6,82	170	143	14,3
	39° 4	6,96	88,8	134	14,5
44,6	36° 2	7,32	30	60	10

b) hyperkaliémie

Conséquence des lésions de la membrane musculaire et de l'acidose, elle est particulièrement importante : Denborough (Lancet 1971) donne un taux de 9 mEq/L chez son malade, à l'acmé du phénomène.

c) calcium et phosphore

Dans plusieurs observations une hypocalcémie fut dosée, s'accompagnant ou non de traduction clinique. Purkis décrit l'apparition d'un spasme carpopédal.

L'observation de Pollock (Anesthesiology 1971) est démonstrative à ce sujet :

	Ca (mg/100 ml)	P (mg/100 ml)	K (mEq/L)
Pré-opératoire	9,5	4,3	
Température maxima	3,8	11,3	7,4
Après cooling	3,8	6,8	5,8

d) troubles de la coagulation

On voit apparaître plusieurs fois des syndromes hémorragiques diffus.

Pollock, dans la même observation a pu faire des dosages des facteurs de la coagulation :

Temps de prothrombine	27 mn
Temps partiel de thromboplastine	93 mn
Fibrinogène	77 mg
Facteurs II	30 %
V	8 %
VIII	15 %
X	15 %
XI	4 %
Plaquettes	159 000/ml

Il s'agissait donc d'une coagulopathie de consommation.

e) hémoglobinurie et myoglobinurie

Elles ont été mises plusieurs fois en évidence, entre autre par Britt et Gordon (CASJ 1969), entraînant une anurie par tubulopathie.

THERMOREGULATION

Chez le sujet normal, la température corporelle se maintient autour de 37° C. En parlant de température corporelle nous sous entendons la température centrale (mesurée en général par la température rectale ou oesophagienne) qui est soumise à une régulation précise, ne variant pas de plus de 1° C.

Le maintient d'une température constante chez l'homme en bonne santé est la resultante d'un équilibre entre la thermogenèse et la thermolyse. Nous allons voir successivement ces deux facteurs.

I - LA THERMOGENESE

Elle est le reflet de l'activité métabolique du sujet.

a) Les foyers de la thermogèse

Ils sont essentiellement constitués par :

- 1) le muscle : par le fait que les muscles squelettiques représentent 40 % du poids du corps, ils représentent le foyer le plus important de la production de chaleur.

Ils consomment au repos 20 % de la consommation totale en oxygène de l'organisme.

Lors de l'activité musculaire, ils peuvent contribuer à 70 à 80 % de la thermogenèse.

- 2) le foie : il produit 30 % de l'énergie calorifique par les oxydations du cycle de Krebs.

Il travaille en symbiose avec le muscle squelettique, par l'utilisation de l'acide lactique pour la resynthèse du glycogène.

b) Facteurs augmentant le thermogénèse

1) L'activité musculaire

Par l'exercice musculaire ou les frissons, elle peut augmenter le métabolisme de base de 150 à 200 %.

2) L'activité sympathique

Peut augmenter le métabolisme de 50 % au-dessus de la normale.

3) L'augmentation de l'activité thyroïdienne

Peut accroître de 100 % le métabolisme

4) Les troubles du métabolisme

L'énergie fournie par les oxydations cellulaires est soit stockée sous forme de composés riches en énergie (ATP, créatine phosphate), soit libérée sous forme de chaleur.

Les phénomènes d'oxydo-phosphorylation qui permettent le stockage de l'énergie peuvent être découplés, ce qui augmente alors l'énergie libérée sous forme de chaleur. Les agents découplants connus sont :

- le 2-4 dinitrophénol
- les salicylates
- la thyroxine
- les antivitamines K
- l'ion calcium

Certains anesthésiques (volatils halogénés) ont été également incriminés, nous verrons dans le chapitre d'étiopathogénie ce qu'il faut en penser.

II - LA THERMOLYSE

La perte de chaleur se fait essentiellement au niveau de la peau et des muqueuses respiratoires.

L'intensité des échanges dépend :

- des caractères de la face interne des échangeurs
- des caractères de l'ambiance à leur face externe

a) la face interne des échangeurs

Le déperdition des calories augmente avec l'irrigation sanguine capillaire périphérique (vaso-dilatation) et avec l'hydratation des tissus.

b) la face externe des échangeurs

La perte de chaleur se fait par :

- 1) Conduction : elle a un faible rôle normalement dans le thermolyse.
Elle est utilisée pour lutter contre l'hyperthermie en recouvrant le malade de vessies de glace, en le plongeant dans un bain froid...
- 2) Convection : elle est plus importante. Elle intervient au niveau des voies aériennes supérieures. Elle dépend de l'air ambian.
- 3) Radiation : elle représente 50 % du total des pertes calorifiques. Elle joue un rôle important si l'environnement est à une température inférieure au corps.
- 4) Evaporation : au niveau des poumons, à 37° C, l'air expiré est saturé de vapeur d'eau.
En atmosphère humide la thermolyse par évaporation diminue.
Au niveau de la peau, un litre de sueur à 37° C absorbe 580 calories.
L'évaporation peut atteindre 1 à 2 litres par heure en atmosphère chaude et sèche. La sudation (à condition d'être évaporée) est un mécanisme de thermolyse rapide.

Mécanismes de contrôle de la température

a) Les récepteurs thermiques

- les bulbes terminaux ou corpuscules de Krauss pour le froid
- le réseau sous capillaire de Ruffini pour le chaud

Il existe aussi des thermorécepteurs profonds, au niveau de l'hypothalamus antérieur. Ils sont plus sensibles au chaud qu'au froid.

La réaction au froid est dans un premier temps périphérique, et aboutit à une vaso-constriction, puis à une vaso-dilatation préventive de la nécrose.

La réaction au chaud est essentiellement centrale.

b) Les voies de conduction

La sensibilité thermique emprunte les faisceaux spino-thalamiques croisés.

Les voies centrifuges sont :

- motrices : contractures, frissons
- vaso-motrices : vasodilatation, vaso-constriction
- sécrétrices : les nerfs sudoripares, issus de la moelle dorso-lombaire, s'apparentent au sympathique, mais la fibre post-ganglionnaire est cholinergique et non adrénergique (ce qui explique l'action de l'atropine qui réduit la sécrétion).

c) Les centres

L'hypothalamus règle la température du corps en contrôlant la production et la perte de chaleur. Les neurones qui règlent la température sont situés dans l'hypothalamus antérieur.

Les expériences rapportées par Hoggs et Renwick (CASJ 1966) suggèrent que le maintien de la température normale est une balance délicate entre les relargages de l'adrénaline, de la noradrénaline et de la 5 hydroxy tryptamine au niveau de l'hypothalamus.

Ce n'est que quand la température a été antérieurement élevée, que l'effet hypothermisant de l'adrénaline ou de la noradrénaline est visible. La raison en est peut-être que les trois amines sont continuellement en quantité suffisante pour maintenir la température.

Anesthésie et thermorégulation

Lors de l'anesthésie la régulation thermique est habituellement abolie. L'hypothermie apparaît si aucune source de chaleur extérieure n'est appliquée.

Ceci serait dû à une action directe des agents anesthésiques sur l'hypothalamus. Ils agiraient peut-être en modifiant le relargage des amines au niveau des centres.

Par exemple, le thiopental a une action pyrogène. L'augmentation de la température est accompagnée de frissons intenses, qui sont abolis par de petites doses d'adrénaline ou de noradrénaline, injectée en intraventriculaire.

Conséquences de l'hyperthermie

Lors des examens macro et microscopiques des organes, il n'est pas retrouvé de lésions spécifiques. Les lésions sont surtout celles qui peuvent être découvertes lors d'une hypoxie fatale.

Il a été également découvert que le foie est sensible à l'hyperthermie, surtout quand elle est associée à une hypoxie. Il existe une destruction des cellules hépatiques.

Il a été également montré que pendant l'hyperthermie, il y avait une élévation marquée des catécholamines et de l'histamine plasmatiques. Histamine qui pourrait contribuer au collapsus cardio-vasculaire. L'augmentation des catécholamines peut également entraîner des lésions cardiaques.

L'augmentation des métabolismes tissulaires, d'où une hypoxémie relative, la mauvaise perfusion tissulaire par vaso-constriction, voire le collapsus, entraînent l'acidose métabolique.

Les dommages tissulaires qui s'en suivent comprennent : une dénaturation des protéines, des dégradations enzymatiques, l'altération de la structure physique de la membrane cellulaire, le changement de la viscosité du protoplasme cellulaire.

Tous ces changements, ajoutés à une réponse diminuée aux catécholamines peuvent conduire au collapsus cardio-vasculaire et à la mort.

ETUDE PATHOGENIQUE DU SYNDROME

La pathogénie de ce syndrome reste inconnue. Le syndrome d'hyperthermie maligne se distingue d'autres hyperthermies per ou post-anesthésiques:

- le syndrome paleur-hyperthermie du nourrisson :
décrit par Ombredanne, grâce aux méthodes modernes d'anesthésie et de réanimation ce syndrome a disparu.
- les souffrances cérébrales :
 - . par lésion chirurgicale de l'hypothalamus
 - . par anoxie
 - . par déshydratation intra-cellulaire
- les crises thyrotoxiques
- les atteintes broncho-pulmonaires

Plusieurs hypothèses pathogéniques sont à l'heure actuelle abandonnées :

- la diminution des mécanismes de défense de l'organisme contre l'hyperthermie : elle ne peut entraîner qu'une élévation modérée de la température.
- un dérèglement de l'hypothalamus : Horsey avait émis l'hypothèse que l'hyperthermie maligne était due à une augmentation au niveau de l'hypothalamus antérieur de la 5 hydroxy-tryptamine. Mais dans ses expériences on observait des frissons au lieu d'une rigidité.

Summers a fait des expériences sur le chat : il crée une hyperthermie par inhalation d'halothane et une rigidité s'il injecte par voie intrapéritonéale des IMAO. Il attribue cette hyperthermie à l'accumulation dans l'hypothalamus de 5 hydroxy-tryptamine. Mais cette expérience n'est pas concluante car il emploie des doses des centaines de fois supérieures aux doses cliniques, ces doses sont injectées en intrapéritonéal et l'action combinée des IMAO et de l'halothane n'est pas limitée à une action hypothalamique.

Actuellement les auteurs semblent s'accorder sur une origine périphérique du syndrome.

Les observations de Satnick, Drury, Barlow, Aldrete paraissent décisives.

Dans ces cas un garrot fut placé sur un membre lors de l'induction de l'anesthésie. Tout le corps présenta une rigidité extrême, sauf le membre protégé par le garrot.

Quant au lieu d'action périphérique, il semble qu'il soit en aval de la plaque neuro-musculaire : en effet si la D tubocurarine a une action sur la rigidité tétanique, elle est sans effet sur la rigidité de l'hyperthermie maligne.

D'autre part l'administration de succinylcholine chez les patients est suivie d'une rigidité prolongée et continue, qui imperceptiblement se transforme en une rigidité cadavérique. Cette transition serait plus facilement explicable à partir d'une contracture d'origine musculaire, qu'à partir d'une contracture tétanique d'origine neurologique.

La nature de la lésion cellulaire responsable de l'hyperthermie maligne est encore sujette à de nombreuses controverses.

Trois voies de recherches sont actuellement poursuivies, sans qu'aucune n'apporte d'explication suffisante à ce syndrome :

- le découplage de l'oxydo-phosphorylation
- un trouble de l'AMP cyclique
- un trouble du métabolisme intracellulaire du calcium.

Découplage de l'oxydo-phosphorylation

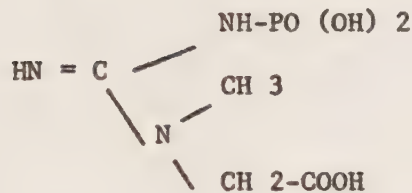
L'oxydo-phosphorylation est l'ensemble des mécanismes qui permettent à la cellule de mettre en réserve l'énergie libérée par l'oxydation des métabolites.

Les oxydations cellulaires des substrats (isocitrate, cétooglutarate, malate..) dans les mitochondries libèrent de grandes quantités d'énergie. Cette énergie peut être soit libérée sous forme de chaleur, soit stockée par la cellule sous forme de liaisons riches en énergie.

Les liaisons riches en énergie

Deux corps à liaisons riches en énergie existent principalement dans la cellule musculaire :

- . l'adénosine triphosphate
- . la phosphocréatine



Sa synthèse se fait à partir de l'ATP :

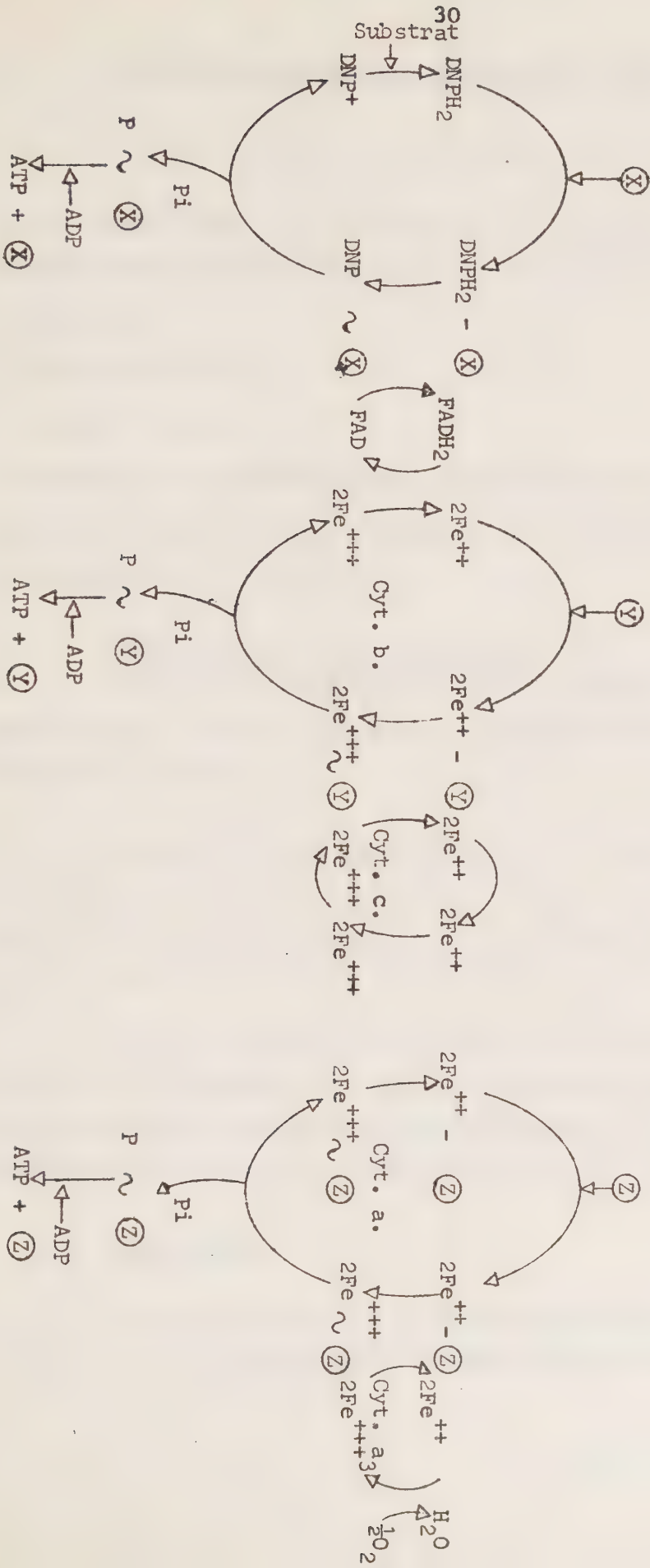


On trouve dans la cellule 4 fois plus de phosphocréatine que d'ATP.

Lors de la contraction musculaire, l'énergie nécessaire est fournie par la dégradation des substances à liaisons riches en énergie. Ces substances seront resynthétisées pendant la phase de repos musculaire selon les mécanismes suivants :

Chaîne d'oxydo-phosphorylation

Chaîne d'oxydo-phosphorylation



Produits découplants l'oxydo-phosphorylation

Certains produits sont bien connus pour leur action découplante :

- le 2-4 dinitrophénol : il entraînerait la décomposition par hydroxylation du premier phosphate à liaison riche en énergie $P \sim X$
- le dicoumarol
- le pentachlorophénol
- le bleu de méthylène
- l'arsenic, par compétition avec l'ion phosphate dans la réaction
- le calcium et la tyroxine, par action indirecte sur la perméabilité de la membrane mitochondriale.

Oxydo-phosphorylation et Halothane

Snodgrass a montré que l'halothane empêche le couplage de l'oxydo-phosphorylation au niveau des mitochondries hépatiques du rat, et inhibe l'activité ATPasique.

Wilson a fait des expériences sur 15 chiens : les uns sont anesthésiés au thiopental, les autres à l'halothane. Puis il utilise comme agent découplant le Dinitrophénol. Il ne constate d'hyperthermie mortelle que dans le groupe halothane + dinitrophénol.

Harrisson sur des porcs Landrace et Large White reproduit le syndrome avec l'halothane et constate une diminution de l'ATP musculaire après incubation du muscle avec de l'halothane. Il l'attribue à une inhibition de la respiration mitochondriale et à l'absence de couplage.

Chez l'homme

- Miller et Hunter d'après leur expériences semblent montrer que l'halothane n'est pas un vrai découpleur de l'oxydo-phosphorylation.

L'halothane n'agirait que sur la première étape, en inhibant la NADH déshydrogénase.

- le découplage complet de l'oxydo-phosphorylation chez l'homme est insuffisant pour expliquer une élévation thermique aussi importante. Le découplage complet de l'oxydo-phosphorylation donne environ une élévation thermique de 1° C en 45 '. Une augmentation associée du métabolisme anaérobie est nécessaire pour expliquer cette production de chaleur.

Trouble du métabolisme du calcium

Les études récentes de plusieurs auteurs (Dhalla, Britt et Kalow, Gaisford), semblent montrer le rôle important du métabolisme du calcium et de ses perturbations, dans le syndrome d'hyperthermie maligne.

1) Métabolisme intracellulaire du calcium

La concentration intracytoplasmique du calcium joue un rôle sur l'état de contraction ou de relâchement du complexe actine-myosine. Cette action joue au niveau de l'activité ATPasique de l'actomyosine, qui est libérée par l'augmentation intracytoplasmique du calcium.

Les phénomènes passifs sont l'entrée du calcium dans la cellule et la libération des lieux de stockage. La sortie du calcium et son stockage sont des mouvements actifs. L'augmentation du calcium serait due à une inhibition des mécanismes actifs.

L'augmentation du calcium intracellulaire inhibe également les facteurs de relâchement du muscle.

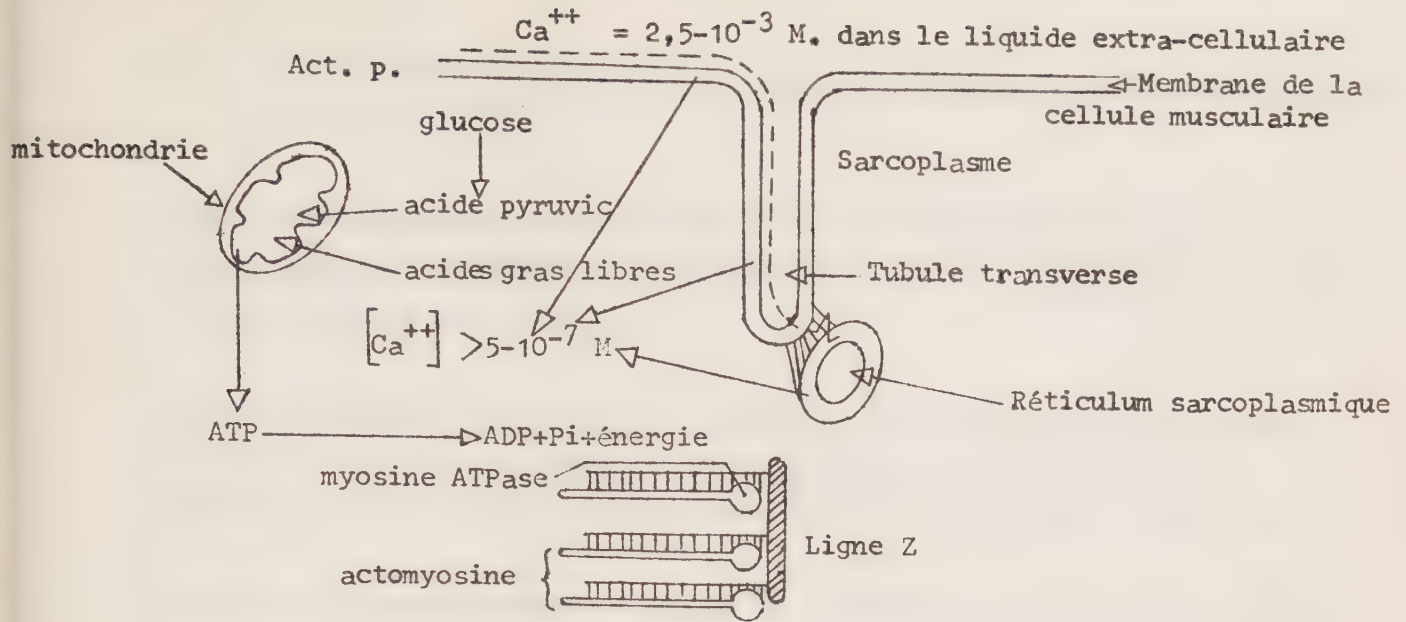


Schéma du rôle du calcium dans la contraction musculaire

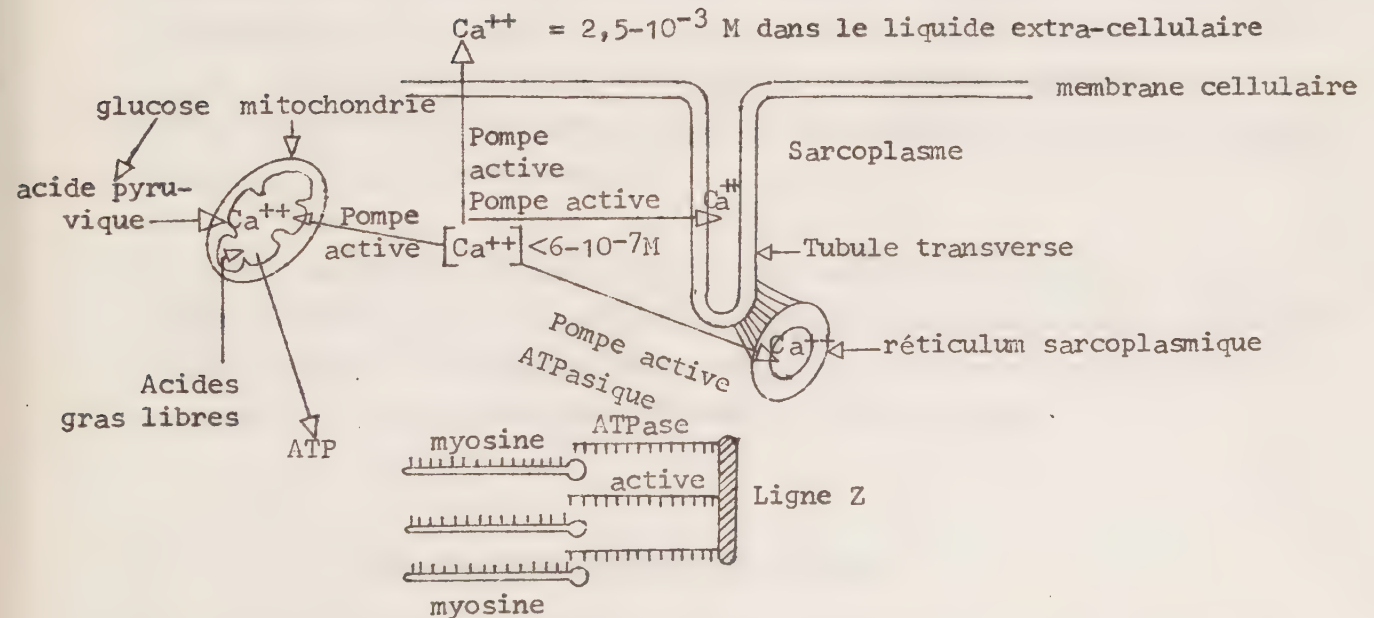


Schéma du rôle du calcium dans la relaxation musculaire

II) Action de l'halothane et de la succinylcholine sur le métabolisme du calcium

L'halothane déprimerait le recaptage actif du calcium par le réticulum sarcoplasmique et perturberait la perméabilité passive au calcium d'autres membranes cellulaires.

Cette inhibition du recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique en présence d'halothane, entraîne une concentration cytoplasmique du calcium supérieure au taux critique nécessaire au relâchement musculaire.

Il existerait parallèlement au niveau de la membrane cellulaire une pénétration passive du calcium dans le cytoplasme, du fait du gradient de concentration. Ceci expliquerait peut être l'hypocalcémie constatée dans plusieurs observations.

La succinylcholine pourrait être incriminée par le même type d'action sur les membranes cellulaires.

Cette forte concentration en calcium stimulant l'activité ATPasique de l'actomyosine, entraîne une production rapide et continue de chaleur par transformation de l'ATP en ADP. Cette production élevée d'ADP met alors en jeu les différentes voies métaboliques de resynthèse de l'ATP. Ceci a pour conséquence une consommation accrue d'oxygène et une production importante de CO₂ et d'acide lactique.

Mais la production accélérée d'ATP serait insuffisante pour faire face aux besoins métaboliques de la membrane cellulaire pour conserver son intégrité. Elle deviendrait donc perméable au potassium, à diverses enzymes (créatine-phosphokinase, lactico-deshydrogénase) et à la myoglobine.

III) Etude expérimentale chez l'homme

Une étude particulièrement intéressante a pu être faite chez trois sujets volontaires par Britt et Kalow. Ils ont pu étudier par biopsie de ces sujets

atteints la sensibilité de ces muscles à la caféine et à l'halothane.

- les volontaires

- . Sujet 1 : garçon de 15 ans ayant présenté une hyperthermie maligne sans rigidité. Il faisait partie d'une famille connue pour avoir déjà eu des membres atteints.
- . Sujet 2 : homme de 24 ans ayant présenté une hyperthermie maligne avec rigidité. Deux oncles étaient morts du même syndrome.
- . Sujet 3 : femme de 22 ans ayant présenté une hyperthermie maligne avec rigidité. Deux parents paternels étaient morts du même syndrome.

- étude de la contraction musculaire

Les fragments musculaires furent montés pour la mesure de la contraction isométrique.

Ils furent immergés dans un bain contenant glucose, Na, K, Ca, Mg, Cl, bicarbonates et phosphates dans des concentrations voisines de celles du plasma.

Le muscle fut stimulé toutes les 5 secondes par des électrodes en platine.

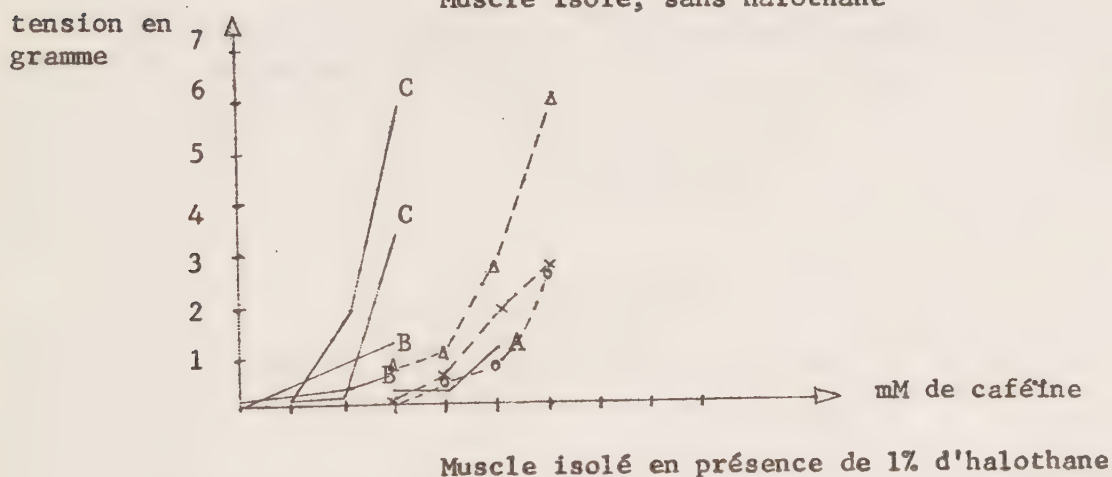
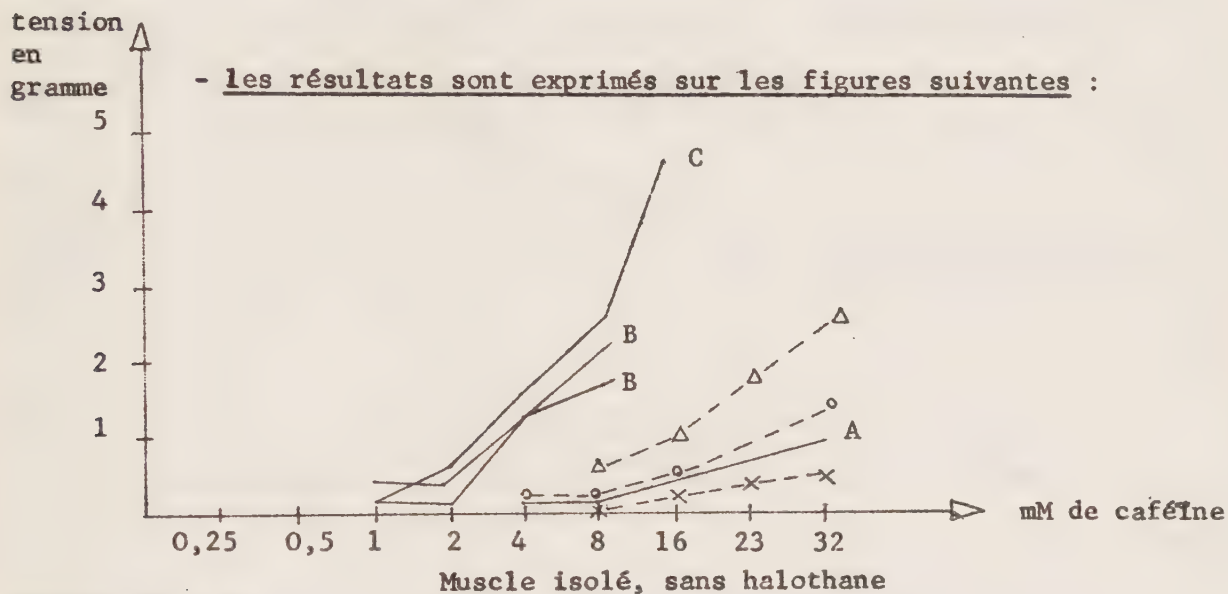
L'halothane fut ajouté aux gaz à l'aide d'un vaporisateur, puis des concentrations variables de caféine furent ajoutées au bain.

- le métabolisme du calcium

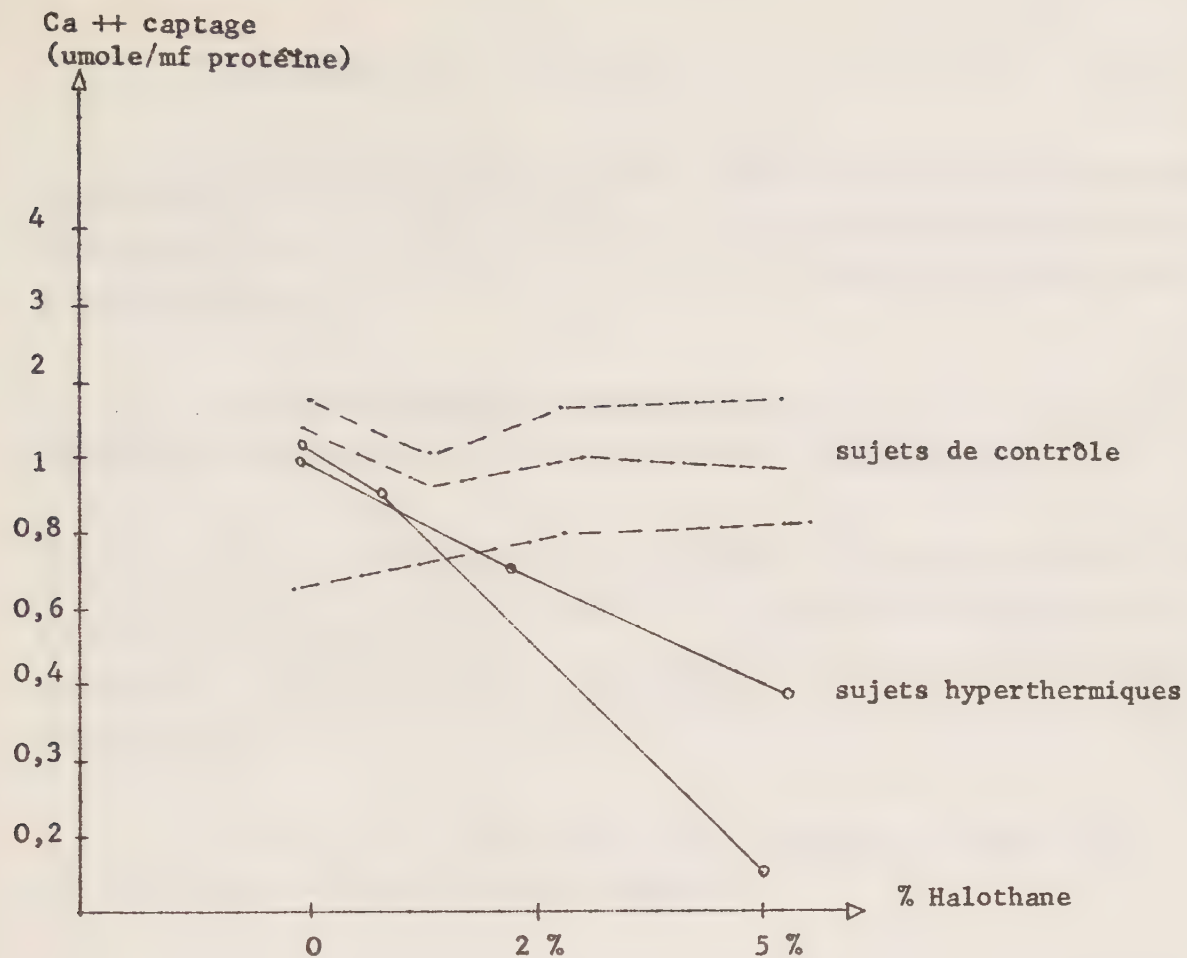
Les variations du calcium dans le réticulum sarcoplasmique furent étudiées.

Le réticulum fut isolé, mis dans du chlorure de calcium radioactif avec de l'halothane. Le racaptage du calcium par le réticulum fut amorcé par l'adjonction d'ATP.

La réaction fut arrêtée au bout de 5 mn, par filtration du mélange. La radioactivité étant alors dosée dans le filtrat ceci permet de connaître l'activité du réticulum sarcoplasmique.



- muscle de contrôle
- muscle de sujet ayant présenté une hyperthermie (quadriceps)
- Δ gastronemien
- o quadriceps
- x droit de l'abdomen



Effet de l'Halothane sur l'accumulation dans le réticulum sarcoplasmique du calcium

- discussion

La contracture provoquée par la caféine est due à une augmentation de la concentration sarcoplasmique du calcium. Ceci entraînant la persistance de la forme contractée de l'actine et de la myosine, et augmentant l'activité ATPasique.

La caféine agirait en augmentant le relargage du calcium par le réticulum sarcoplasmique, et en interférant sur son recaptage.

Dans les expériences avec l'halothane il faut atteindre des concentrations de 5% pour inhiber l'accumulation du calcium radioactif par le réticulum sarcoplasmique chez les deux sujets ayant eu une hyperthermie maligne avec rigidité. Dans les prélèvements de sujets normaux on n'observe pas cet effet.

Les effets de l'halothane et de la caféine se potentialisent sur le muscle, est-ce par le même mécanisme ?

Britt et Kalow concluent de cette étude, que l'hyperthermie maligne avec rigidité semble être due à une erreur métabolique congénitale, qui rend le muscle sensible aux changements de la distribution intracellulaire du calcium. Du fait que le calcium règle également l'activité ATPasique de l'actomyosine, la rigidité et l'augmentation de la température semblent liées.

Il ressort de cette étude que les prélèvements musculaires du sujet ayant eu une hyperthermie maligne sans rigidité, n'ont pas présenté les mêmes troubles métaboliques. Ce qui apporterait un appui à l'hypothèse de ces auteurs qui tendent à faire deux syndromes différents : l'hyperthermie avec rigidité et l'hyperthermie sans rigidité.

IV) Etude expérimentale sur des porcs Landrace

Cette étude particulièrement intéressante de Gaisford, sur des porcs de race Landrace, montre l'action de la caféine et de l'halothane et de plus étudie l'action de la procaine comme inhibiteur des contractions induites par ces deux drogues.

En effet, l'action préventive de la procaine sur la contraction de la caféine étant connue, il émet l'hypothèse selon laquelle la procaine pourrait également bloquer l'action de l'halothane, si l'on considère que les deux actions sont voisines.

- Méthode d'étude

Elle consiste à étudier l'action préventive sur le syndrome hyperthermique de la procaine et de la D-tubocurarine.

Tous les animaux reçoivent la même anesthésie de base :

- . induction au thiopental et intubation
- . entretient au N₂O, O₂, et ventilation en pression positive intermittente

Les séquences d'administration des différentes drogues furent :

- . DTC, halothane 1 fois
- . DTC, succinylcholine 1 fois
- . procaine, halothane 6 fois
- . procaine, succinylcholine 2 fois
- . procaine, halothane, succinylcholine 3 fois

La procaine étant administrée en solution de 0,6 % avec une dose de charge de 30 mg/Kg et une perfusion d'entretien de 0,2 à 1 mg/kg/min. De telles doses de procaine entraînant bradycardie et hypotension, une perfusion d'isoprénaline est nécessaire au maintien d'une bonne condition hémodynamique.

La détection de l'apparition du syndrome étant faite grâce :

- à l'augmentation de la température musculaire détectée par une électrode intramusculaire
- à l'apparition d'une contracture : la patte du porc étant attachée par une ficelle à un tambour rotatif

Des dosages sanguins furent faits pendant ces expériences.

Les animaux ayant survécu grâce à un prétraitement par la procaine, furent de nouveau exposés à l'halothane, mais sans protection cette fois. Ils développèrent tous alors le syndrome hyperthermique.

- Les résultats

Ils sont montrés sur les tableaux suivants :

T A B L E A U I

Anesthésie de base : thiopental , N₂O, O₂

<u>Agent déclenchant</u>	<u>Prétraitement</u>		
	Sans	Curare	Procaine
Halothane	+	+	-
Succinylcholine	+	-	-
Halothane + Succinylcholine	+		+

+ = déclenchement du syndrome

- = pas de syndrome

T A B L E A U I I

Résultats des traitements sur le syndrome établi.

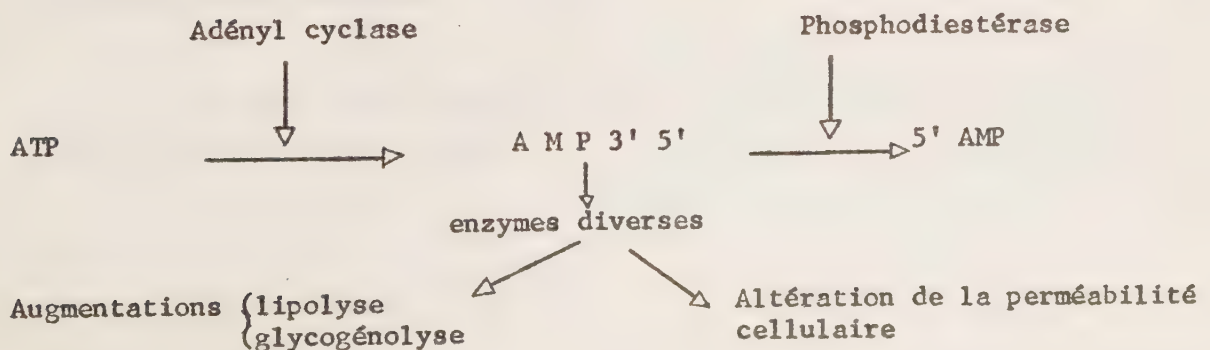
<u>Traitement du syndrome établi</u>	<u>Résultats</u>
Réfrigération active + correction de l'acidose	Mort en rigidité
D-Tubocurarine	Mort en rigidité
Procaïne	Relaxation, arrêt de l'augmentation de la température. Survivant.

Ces expériences semblent bien montrer l'efficacité, tant préventive que curative de la procaïne chez le porc Landrace, comparée aux techniques habituelles de réanimation qui sont habituellement employées dans ce syndrome.

Trouble de l'AMP cyclique

Des études récentes ont montré que le rôle important de l'AMP cyclique dans le métabolisme et la perméabilité cellulaire, par une action comme messenger dans la cellule.

Un schéma de Sutherland montre sa formation et ses effets :



L'augmentation du taux intracellulaire de l'AMP 3'5' cyclique peut être due, soit à la stimulation de l'adényl-cyclase, soit à la dépression de la phosphodiesterase et entraîner alors une augmentation du métabolisme.

Il est connu que les catécholamines et les xanthines stimulent l'adényl-cyclase.

L'action de certaines drogues est moins bien connue :

- les IMAO agiraient par l'augmentation des catécholamines
- Abdulla et Hamadad ont montré l'action des dibenzazépines et des antidépresseurs : ces drogues seraient des inhibiteurs potentiels compétitifs de la phosphodiesterase.

Un syndrome d'hyperthermie avec rigidité a été décrit après administration combinée d'antidépresseurs tricycliques et d'IMAO :

- il apparaît chez des patients de 25 à 30 ans
- 6 à 36 heures après l'administration
- on note un délire, des sueurs, une hyperthermie
- puis une hyper rigidité musculaire
- enfin, un coma
- le taux de mortalité est très important : 60 à 70 %

Le syndrome étant produit par l'augmentation du taux de l'AMP cyclique par les actions combinées sur l'adényl-cyclase et la phosphodiesterase.

Chez les sujets susceptibles d'hyperthermie maligne, y-a-t'il une voie métabolique analogue ?

Les anesthésies potentialisées favorisent-elles la dépression de l'activité phosphodiesterasique ? et la stimulation de l'adényl-cyclase ?

HEREDITE ET HYPERTHERMIE MALIGNE

Rapidement après les premiers rapports de cas d'hyperthermie maligne, plusieurs auteurs ont été frappés par le caractère familial que ce syndrome pouvait revêtir.

Dans le cas rapporté en 1962 par Denborough, il est noté 10 décès dans la famille par anesthésie à l'éther.

Depuis des études étendues à plusieurs générations d'une même famille ont été faites.

Nous rapportons ici l'observation de Britt Locher et Kalow (CASJ 1970) d'une famille du Wisconsin. Tableau I.

Dans cette famille il ne fut pas retrouvé d'anomalies musculo-squelettique en nombre statistiquement significatif.

Plusieurs auteurs ont fait des dosages enzymatiques sur des familles atteintes.

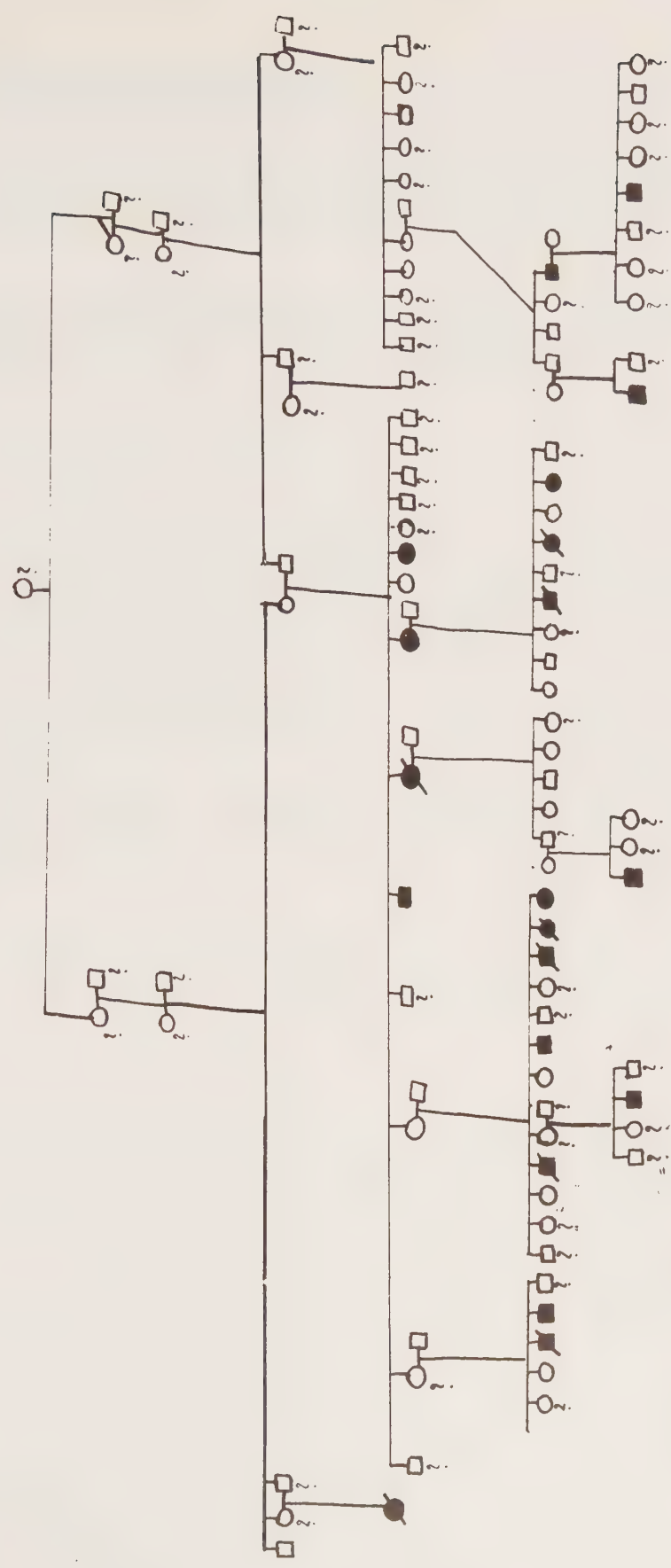
De ces cas familiaux il ressort que le syndrome apparaît comme de transmission :

- Autosomal : hommes et femmes sont à peu près également touchés et la sévérité du pronostic ne varie pas avec le sexe.
- Dominant : dans la famille du Wisconsin, le syndrome est retrouvé dans les générations successives
- A pénétrance réduite : un parent apparemment non touché peut transmettre le trait à ses descendants
- A expression variable : certaines familles semblent moins touchées que d'autres si on compare les taux de mortalité

Mais il existe des cas sporadiques, isolés dans une famille saine. S'agirait-il d'une mutation génétique ?

Tableau I

Tableau généalogique de la Famille du Wisconsin.



- femme indemne
- homme indemne
- ? sujet non opéré
- sujet ayant survécu
- sujet décédé
- I génération.

Relation avec une myopathie

Actuellement beaucoup d'autres cherchent à faire une relation entre le syndrome d'hyperthermie maligne et les myopathies.

Denborough, King et Zapf (LANCET 1972) ont découvert dans une famille touchée une myopathie d'Evans caractérisée par :

- une lordose lombaire
- un ptosis
- un réflexe rotulien diminué
- une musculature distale normale
- une hypertrophie proximale des quadriceps
- une démarche dandinante
- un réflexe achilléen normal
- pas d'adiposité

Steers Tallack et Thompson (BMJ 1970) ont trouvé dans leur cas une myopathie de Barnes.

Traitement prophylactique

Il est essentiel, car le syndrome établi, le décès survient dans 60 à 70 % des cas, malgré les thérapeutiques modernes.

Les antécédents personnels

Ils rechercherons l'existence d'anesthésies antérieures et préciserons leur technique si possible.

Mais des anesthésies antérieures sans problème ne mettent pas à l'abri de cette redoutable complication. Le cas rapporté par le Professeur GAUTIER-LAFAYE avait déjà eu 12 anesthésies.

L'examen clinique essayera de mettre en évidence une anomalie musculaire (myopathie, dystrophie...) qui inciterait alors à la prudence lors de l'anesthésie.

Les antécédents familiaux

Ce sont surtout eux qu'il importe d'explorer. Il faut s'efforcer de savoir si un parent est mort d'une anesthésie générale, sans raison évidente.

Si de plus il est mort d'une hyperthermie maligne, on devra proscrire de la technique anesthésique les myorelaxants, l'halothane et employer autant que possible une anesthésie loco-régionale.

Il est donc particulièrement intéressant d'étudier les parents d'un sujet ayant eu une hyperthermie maligne.

Si une étude sur l'ensemble de la population ne semble pas à l'heure actuelle possible : son coût financier étant trop élevé, et toutes les urgences chirurgicales ne pouvant être dosées faute de temps, l'étude approfondie d'une famille présentant le risque est indispensable.

Les doages suivants sont préconisés par les auteurs anglo-saxons :

- Créatine phosphokinase
- Lactico déshydrogénase et fraction III
- Pyrophosphates inorganiques

Ces dosages ne sont cependant pas spécifiques de ce syndrome et peuvent se voir :

- CPK : polymyosite, dystrophie musculaire, traumatisme musculaire, schizophrénie aiguë
- LDH : la fraction III est d'origine musculaire
- PPI : atteinte ostéogénique.

C'est donc la corrélation entre les doages sanguins et les connaissances cliniques qui permet de détecter les sujets atteints dans une famille.

Une fois les sujets susceptibles d'hyperthermie maligne détectés, il convient de les prévenir du danger pour eux d'une anesthésie générale.

L'anesthésiste prévenu devra :

- soit employer une anesthésie loco-régionale, rachianesthésie, bloc du plexus brachial..., qui se sont révélés sans danger pour ces sujets.
- soit, si l'anesthésie générale est indispensable, des barbituriques, des analgésiques centraux, des curares curarimimétiques, du N 20. Cette technique, employée chez des sujets atteints, s'est révélée sans risques.

Traitement pendant l'anesthésie

a) avant le déclenchement du syndrome

Le diagnostic sera évoqué devant :

- une élévation thermique anormale
- une anomalie à l'induction

1) Il est essentiellement symptomatique.

L'enregistrement continu de la température pendant l'anesthésie a été préconisé, pour permettre de détecter toute élévation anormale de la température et d'entreprendre précocement un traitement.

L'arrêt de l'anesthésie générale doit être immédiat, car la mortalité est proportionnelle à la durée de celle-ci.

II) Les réactions anormales aux myorésolutifs

Toute réaction anormale à l'injection du succinylcholine doit faire surseoir à l'intervention :

- fasciculations exagérées
- trimus, mauvaise relaxation musculaire gênant ou empêchant l'intubation trachéale

L'arrêt de tous les agents anesthésiques dès ce moment peut permettre de stopper l'évolution.

Une nouvelle injection de curare sera évitée; car elle n'améliore pas la relaxation musculaire et ne fera qu'aggraver l'évolution du syndrome.

b) Le syndrome d'hyperthermie maligne installé

A) Traitement symptomatique

Ce traitement devra être entrepris le plus rapidement possible, car c'est sa seule chance de succès.

1) L'hyperthermie

La réduction de l'hyperthermie doit être obtenue rapidement avant la survenue des dégâts cellulaires irréversibles.

- le refroidissement cutané :

il peut suffir chez l'enfant :

- . bains glacés
- . champs humides et froids

- le refroidissement interne :

il s'impose chez l'adulte :

- . réfrigération gastrique, dialyse péritonéale avec des solutions glacées de liquide de Ringer
- . perfusions de liquides froids
- . des exsanguino-transfusions de sang refroidi ont été proposées
- . des circulations extracorporelles, avec échangeurs thermiques se sont montrées très actives.

- l'administration de : phénothiazine et chlorpromazine se sont montrées actives si elles sont données tôt, associées aux méthodes de refroidissement précédentes.

L'hypothermie est aussi néfaste que l'hyperthermie et doit être évitée. Des réfrigérations successives sont parfois nécessaires.

2) La correction de l'acidose

L'acidose métabolique demande l'apport de solutions tampons, à doses suffisantes, en se méfiant du risque d'hyponatrémie chez ces sujets susceptibles d'une atteinte rénale par myoglobulinurie.

L'administration de diurétiques à action rapide, la dialyse péritonéale diminuent le risque de surcharge sodée.

3) La ventilation artificielle

Elle est nécessaire pour répondre à l'accroissement de la consommation d'oxygène et pour corriger l'hypercapnie.

Elle sera faite par une hyperventilation contrôlée avec 100 % d'oxygène, avec une fréquence et un volume courant élevé, les pressions d'insufflation étant importantes.

4) L'hyperkaliémie

Les variations rapides de la kaliémie obligent à des dosages répétés. Lutte contre l'acidose, diurétiques, dialyse péritonéale, résines, seront utilisés.

Il faudra se méfier par la suite d'une hypokaliémie, nécessitant la perfusion de sels de potassium.

5) Troubles du rythme et collapsus

Leur traitement est particulièrement difficile.

- Les troubles du rythme

Les digitaliques qui augmentent le calcium intracellulaire sont contre indiqués.

Les bradycardies par bloc aurⁱcule-ventriculaire justifient le recours à l'isoprénaline ou à une sonde d'entraînement endocavitaire.

Tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire : chocs électriques, lidocaïne, amide procanaïque peuvent être employés.

- Le collapsus

Il demande un apport de solutés macromoléculaires, de sang, de plasma, ces collapsus étant en règle dus à une hypovolémie.

On pourra y adjoindre des corticoïdes ; certains argant de leur action sur la membrane cellulaire les emploient précocement et à hautes doses.

Les vasopresseurs sont inefficaces.

6) Troubles de la coagulation

L'existence d'une coagulopathie de consommation peut justifier l'héparinisation.

7) L'atteinte rénale

L'administration préventive de furosémide ou de manitol, permettant de maintenir une diurèse suffisante est préconisée par certains.

La dialyse péritonéale ou l'hémodialyse seront employées en cas de tubulonéphrite aigüe.

B) Traitement pathogénique

Nous avons vu, d'après les expériences de Gaisford, l'action préventive et curative de la procaine chez le porc atteint d'hyperthermie maligne. Cette étude étant encore récente, il n'a pas été publié chez l'homme de résultats de cette thérapeutique.

Il semble que l'on puisse être en droit de l'employer, si l'on peut en espérer une efficacité, les thérapeutiques symptomatiques étant tellement décevantes.

Son administration doit être précoce, dès que l'on soupçonne le syndrome, à la dose de charge de 30 à 40 mg/Kg et à une dose d'entretien de 0,2 à 1 mg/Kg/mn.

Cette administration étant associée à une perfusion d'isoprénaline pour maintenir une tension artérielle correcte.

On ne peut qu'espérer de cette thérapeutique proposée, qui est à l'heure actuelle la seule à visée pathogénique tendant à interrompre le cours du phénomène.

C O N C L U S I O N

Le syndrome d'hyperthermie maligne, complication rare mais redoutable de l'anesthésie générale, est actuellement bien défini, associant :

- une hyperthermie fulminante
- souvent une hypertonicité musculaire
- une acidose respiratoire et métabolique
- une hyperkaliémie
- des anomalies de la calcémie

La pathogénie de ce syndrome reste à l'heure actuelle inconnue. La lésion responsable siège au niveau de la cellule musculaire. Il fut d'abord invoqué un découplage de l'oxydo-phosphorylation. Ce phénomène ne suffisant pas à expliquer l'élévation thermique aussi importante, une perturbation du métabolisme intracellulaire du calcium et des troubles de l'AMP cyclique ont été évoqués.

Il ressort des études que dans la moitié des cas environ le syndrome semble dû à une myopathie révélée par l'élévation des taux sanguins des CPK et LDH. Cette myopathie étant de caractère héréditaire dominant à pénétrance réduite et à expression variable.

Le traitement reste encore malheureusement symptomatique et décevant. C'est sa mise en oeuvre rapide et énergique qui sont ces seules chances de succès. L'introduction de la procaine comme traitement pathogénique permettra peut-être de faire reculer une mortalité encore trop importante.

C'est surtout au traitement préventif du syndrome qu'il faut s'attacher. Dans les familles atteintes c'est le dépistage des sujets atteints qui permettra la prévention du syndrome.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur C. VOURC'H

Professeur DELBARRE

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALDRETE JA, PADFIELD A, SOLOMON CC and RUBRIGHT MW
Possible predictive tests for malignant hyperthermia during anaesthesia
JAMA 1971, 215, 1465
- 2 - ARENS JF, and Mc KINNON WM
Malignant hyperpyrexia during anaesthesia
JAMA 1971, 215, 919
- 3 - BERMAN MC, HARRISSON GG, BULL AB and KENCH JE
Changes underlying halothane induced malignant hyperpyrexia in Landrace pigs
Nature 1970, 225, 653
- 4 - BLOCH M.
Fulminating hyperthermia in general anaesthesia
Brit. Med. J. 1969, 1, 183
- 5 - BRAUTIGAM KH and SEYBOLD R.
Fehler und gefahren : hyperthermie durch allgeniem anaesthesic
Anaesthesist 1969, 18, 338
- 6 - BRITT BA. and KALOW W.
Hyperrigidity and hyperthermia associated with anaesthesia
Ann. New York Acad. Sc. 1968, 151, 947
- 7 - BRITT BA., LOCHER WG. and KALOW W.
Hereditary aspects of malignant hyperthermia
Can. Anaes. Soc. J. 1969, 16, 89
- 8 - BRITT BA. and KALOW W.
Three cases of malignant hyperthermia with special consideration of management
Can. Anaes. Soc. J. 1969, 16, 99
- 9 - BRITT BA. and KALOW W.
Malignant hyperthermia : aetiology unknown
Can. Anaes. Soc. J. 1970, 17, 316
- 10 - BRITT BA. and KALOW W.
Malignant hyperthermia : a statistical review
Can. Anaes. Soc. J. 1970, 17, 293
- 11 - CAPIZZI LS., PHILIPS OC. and HARRIS LC.
Malignant hyperthermia during anaesthesia
Anaesthesiology 1969, 31, 97

- 12 - CHARPENTIER J., GOUTEFOUGEA R.
Electrophoretic characteristics of lactic dehydrogenase in normal and exsudative pig muscle
Nature 1964, 201, 1325-1326
- 13 - CHARPENTIER J., GOUTEFOUGEA R.
Aspects physiologiques et biochimiques de la myopathie exsudative et dépigmentaire du porc
Bull. de l'Inst. Tech. Porc. 1969, 6, 25
- 14 - CHURCHILL-DAVIDSON HC.
Malignant hyperpyrexia
Brit. Med. J. 1968, 69, 5610
- 15 - CODY JR.
Muscle rigidity following administration of succinylcholine
Anesthesiology 1968, 29, 159
- 16 - CROCKER D, BLUM H, ADAMS JG, and SMITH RM
Hyperthermia during anaesthesia
Anaesth. and Analg. 1969, 48, 789
- 17 - CULLEN WG.
Malignant hyperpyrexia during general anaesthesia : a report of two cases.
Can. Anaes. Soc. J. 1966, 13, 437
- 18 - DANIELS JC, BOLAYES IM, VILLARD R and HEHRE FW.
Malignant hyperthermia with disseminated intra-vascular coagulation during general anaesthesia : a case report
Anaesth. and Analg. 1969, 48, 877
- 19 - DAN LA COUR, PALLE JUNL-JENSEN and RESKE-NIELSEN E.
Malignant hyperthermia during anaesthesia
Acta Anaesth. Scand. 1971, 15, 299
- 20 - DAVIES LE. and GRAVES HB.
Hyperpyrexia and death associated with general anaesthesia
Can. Anaes. Soc. J. 1966, 13, 447
- 21 - DAVIES RM., PACKER KJ., TITTEL J. and WHITMARSH V.
Malignant hyperpyrexia : two cases reports
Brit. Jour. Anaes. 1969, 41, 703
- 22 - DENBOROUGH MA., FORSTER JF., HUDSON MC., CARTER NG., ZAPF P.
Biochemical changes in malignant hyperpyrexia
Lancet 1970, 1, 1137
- 23 - DENBOROUGH MA., EBELING P., KING JO. and ZAPF P.
Myopathy and malignant hyperpyrexia
Lancet 1970, 1, 1138

- 24 - DENBOROUGH MA., FORSTER JF., LOVELL RRH., MAPLESTONE PA. and VILLERS JD.
Anaesthetic death in a family
Brit. J. Anes. 1962, 34, 395
- 25 - DESMONTS JM., DENTAN M.
Hyperthermie per et post-opératoire
La nouvelle presse Médicale 1972, 1, 485
- 26 - DRURY PM., and GILBERTSON A.
Malignant hyperpyrexia and anaesthesia
Brit. J. Anes. 1970, 42, 1021
- 27 - FELDERG A. and MYERS RD.
A new concept of temperature regulation by amines in the hypothalamus
Nature 1963, 200, 1325
- 28 - FELDBERG W.
Temperature changes produced by amines injected into the cerebral
ventricles during anaesthesia.
J. PHYSIOL 1964, 464, 175
- 29 - GAISFORD, HARRISSON G.
Malignant hyperthermia, therapeutic suggestion
Brit. Med. 1971, 454
- 30 - GATZ EE., HULL MJ., BENNETT WG. and JONES JR.
Effects of pentobarbital upon 2-4 dinitrophénol induced hyperpyrexia
during halothane anaesthesia.
Fed. Proc. 1970, 483, 29
- 31 - GIBSON JA. and DOUGLAS MG.
Malignant hypertonic hyperpyrexia syndrome
Can. Anaes. Soc. J. 1969, 106, 16
- 32 - GORDON R.A.
Malignant hyperpyrexia during general anaesthesia.
Can Anaes. Soc. J. 1966, 415, 13
- 33 - GUEDEL A.E.
Inhalation anaesthesia
Ed 2 Mac MILLAN Co NEW YORK 1952
- 34 - HALL LW., WOOLF N., BRADLEY J.WP and JOLLY D.W.
Unusual reaction to suxamethonium chloride
Brit. Med. J. 1966, 1305, 4
- 35 - HARRISSON GG., BIEBUYCK JF., TERBLANCHE J., DENT DM., HICKMAN R. and
SAUNDERS SJ.
Hyperpyrexia during anaesthesia
Brit. Med. J. 1968, 3, 594

- 36 - HARRISSON GG., SAUNDERS SJ., BIEBUYCK JF., HICKMAN R., DENT DM., WEAVER V. and TERBLANCHE J.
Anaesthetic induced malignant hyperpyrexia and a method for its prediction
Brit. J. Anes. 1969, 41, 844
- 37 - HAWTHORNE AT., RICHARDSON ME., WHITFIELD GE.
Fulminant hyperthermia and general anaesthesia
Brit. Med. J. 1968, 4, 750
- 38 - HERZ U.
A propos d'une complication d'anesthésie générale avec rigidité musculaire et hyperpyrexie
Cahiers d'Anesthésiologie 1970, 18, 251
- 39 - HOGG S. and RENWICK W.
Hyperthermia during anaesthesia
Can. Anaes. Soc. J. 1966, 13, 429
- 40 - HORSEY PJ.
Hyperpyrexia during anaesthesia
Brit. Med. J. 1968, 3, 803
- 41 - HUGUENARD P., ROUJAS F.
Thermoregulation
E.M.C. Anest. Réan. Tome I, 36 060 A 10
- 42 - ISSACS H. and BARLOW MB.
Malignant hyperthermia during anaesthesia possible association with subclinical myopathy
Brit. Med. J. 1970, 1, 275
- 43 - ISSACS H. and BARLOW MB.
The genetic background to malignant hyperpyrexia revealed by serum creatine phosphokinase estimations in asymptomatic relatives
Brit. J. Anes. 1970, 42, 1077
- 44 - KATZ D.
Recurrent malignant hyperpyrexia during anaesthesia
Anesth. Analg. 1970, 49, 225
- 45 - KING JO., DENBOROUGH MA., ZAPF PW.
Inheritance of malignant hyperpyrexia
Lancet 1972, 1, 365
- 46 - KNIGHT RT.
Elevation of body temperature during anaesthesia and its control
Anaesth. Analg. 1942, 21, 117
- 47 - KRIVOSIC-HORBER R., SAUVAGE P., TSHOWA A., BUCK P., GAUTHIER LAFAYE JP.
A propos d'un cas d'hyperthermie maligne
Anesth. Analg. Réan. 1971, 28, 3, 597

- 48 - LARAD DG., RICE CP., ROBINSON R., SPENCER RW. and WESTHEAD RA.
Malignant hyperthermia : a study of an affected family
Brit. J. Anes. 1972, 44, 93
- 49 - LAVOIE G.
Hyperpyrexia during general anaesthesia : a case report
Can. Anaes. J. 1966, 13, 444
- 50 - Mc CAUL K.
Malignant hyperpyrexia during anaesthesia
Brit. J. Anaes. 1969, 41, 562
- 51 - MARTIN J.T.
Fulminant hyperthermia
JAMA 1968, 204, 183
- 52 - MARX G.F.
Malignant hyperthermia
Anesthesiology 1969, 31, 585
- 53 - MURRAY BRP., and WILLIAMS PAD.
Malignant hyperpyrexia during anaesthesia for colectomy
Brit. Med. j. 1969, 1, 488
- 54 - POLLOCK RA. and WATSON RL.
Malignant hyperthermia associated with hypocalcemia
Anesthesiology 1971, 34, 188
- 55 - PURKIS IE., HORRELT O., DE YOUNG G., FLEMING RAP. and LANGLEY GR.
Hyperpyrexia following anaesthesia in a second member of a family,
with associated coagulation defect
Can. Anaes. Soc. J. 1967, 14, 183
- 56 - RELTON JES., CREIGHTON RE., JOHNSTON AE., PELTON DA., and CONN A.W.
Hyperpyrexia in association with general anaesthesia in children
Can. Anes. Soc. J. 1966, 13, 419
- 57 - RELTON JES., CREIGHTON RE., CONN A.W. and NAHETA S.
Generalized muscular hypertonicity associated with general anaesthesia :
a suggested anaesthetic management
Can. Anes. Soc. J. 1967, 14, 22
- 58 - RELTON JES., CREIGHTON RE. and CONN A.W.
Fulminant hyperpyrexia associated with anaesthesia
Anaesthesia 1968, 23, 253
- 59 - RELTON JES.
Malignant hyperpyrexia : clinical aspects
Annals of the Royal College of Surgeons of England 1971, 48, 72

- 60 - RESKE-NIELSEN E., KRATHOLM, SVEND
Malignant hyperthermia
Acta. Anaes. Scandinav. 1971, 15, 319
- 61 - RUSCIO JF., MARCUS PS.
Sudden hyperthermia during anaesthesia.
Surgical Clinics of North American 1968, 48, 415
- 62 - RUTTLE LD.
Case report 247 : death occurred in the operating room following extreme hyperthermia during an elective cholecystectomy.
American Society of Anesthesiologists' News Letter July 1962, p. 21
- 63 - SAIDMAN LJ., HAVARD ES., and EGER EI.
Hyperthermia during anaesthesia
JAMA 1964, 190, 1029
- 64 - SATNICK JH.
Hyperthermia under anesthesia with regional muscle flaccidity
Anesthesiology 1969, 30, 472
- 65 - SCHEWEITZER O., HOWLAND WS., RYAN GM., GOLDINER PL.
Hyperpyrexia in the operative and immediate post-operative period
Anes. and Analg. 1971, 50, 906
- 66 - SNODGRASS PJ. and PIRAS MM.
The effects of halothane on rat liver mitochondria
Biochemistry 1966, 5, 1141
- 67 - STEPHEN CR.
Fulminant hyperthermia during anesthesia and surgery
JAMA 1967, 202, 178
- 68 - STROBEL GE., and BIANCHI CP.
An in-vitro model of anesthetic hypertonic hyperpyrexia, halothane caffeine induced muscle contractures. Prevention of contracture by procainamide
Anesthesiology 1971, 35, 464
- 69 - TAMMISTO T., AIRAKSINEN M.
Increase of creatine kinase activity in serum as signs of muscular injury caused by intermittently administered suxamethonium during halothane anaesthesia.
Brit. J. Anaest. 1966, 38, 510
- 70 - THOMFORD NR., HAMELBERG WE., WIEDERHOLT
Sudden hyperpyrexia during general anaesthesia
Surgery 1969, 66, 850
- 71 - THUT WH., DAVENPORT HT.
Hyperpyrexia associated with succinylcholine induced muscle rigidity : a case report
Can. Anaes. Soc. J. 1966, 13, 419

- 72 - TOBIAS MA., MILLER CG.
Hypertonie maligne hyperthermique
Anesthesia 1970, 25, 253
- 73 - VIGUERA MG. and CONN A.W.
An investigation of general anaesthesia and hyperpyrexia in chickens
Can. Anaes. Soc. J. 1967, 14, 193
- 74 - WANG JK., MOFFITT EA. and ROSEVEAR JW.
Oxidative phosphorylation in acute hyperthermia
Anesthesiology 1969, 30, 439
- 75 - WEILLE FL.
Malignant hyperthermia complicating general anaesthesia
Arc. Otolaryng. 1969, 90, 131
- 76 - WILSON RD., NICHOLS RJ., DENT TE., and ALLEN CR.
Disturbances of the oxidative-phosphorylation mechanism as a possible
aetiological factor in sudden unexplained hyperthermia
Anesthesiology 1966, 26, 232
- 77 - WILSON RD., DENT TE., TRABER DL., Mc COY NR. and ALLEN CR.
Malignant hyperpyrexia with anaesthesia
JAMA 1967, 202, 183
- 78 - WINCKLER C., GRECO J., BAZIN G et ECHINARD K.
A propos d'un cas d'hyperthermie maligne sous anesthésie générale.
Anes. Anal. Réan. 1971, 28, 3 577
-

